

М. Л. Пивовар, В. М. Ёршик, А. А. Чиркина,
М. Р. Конорев, В. И. Фадеев, А. И. Жебентяев

ИЗУЧЕНИЕ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА «ИБУФЛЕКС 400» В СРАВНЕНИИ С ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ «МИГ® 400»

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет

Проведено испытание биоэквивалентности лекарственного средства «Ибуфлекс 400» (таблетки, 400 мг, ибупрофен производства ООО «Рубикон», Республика Беларусь) в сравнении с лекарственным средством «Миг® 400» (таблетки, 400 мг, ибупрофен производства «Берлин-Хеми Аг / Менарини Групп», Германия) на добровольцах в соответствии с требованиями Надлежащей клинической практики. Доверительные интервалы для f и f' биодоступности R- и S-изомеров ибупрофена обоих лекарственных средств находятся в пределах от $-0,223$ до $0,223$ в логарифмической трансформации данных. Величина t -критерия для C_{max}/AUC_{14} составляет $-1,96$ (R-ибупрофен) и $-0,89$ (S-ибупрофен), а для C_{max}/AUC_{∞} значения равны $-1,90$ (R-ибупрофен) и $-0,84$ (S-ибупрофен). Доказана биоэквивалентность и эквивалентность параметров скорости абсорбции таблеток «Ибуфлекс 400» и таблеток «Миг® 400».

Ключевые слова: ибупрофен, биоэквивалентность, ВЭЖХ, плазма крови.

ВВЕДЕНИЕ

Ибупрофен является представителем группы производных пропионовой кислоты, куда также входят флупироксен, напроксен, кетопрофен. Относится к фармакотерапевтической группе нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Обладает противовоспалительной, анальгетической и умеренной жаропонижающей активностью [1].

Ибупрофен хорошо абсорбируется из желудка. После абсорбции около 60 % фармакологически неактивной R-формы ибупрофена медленно трансформируется в активную S-форму. Максимальная концентрация (C_{max}) ибупрофена в плазме составляет приблизительно 30 мкг/мл и достигается примерно через 2 часа после приема лекарственного средства в дозе 400 мг. Ибупрофен более чем на 99 % связывается с белками крови, в основном с альбуминами. Объем распределения – 6,65–8,88 литра [2].

В метаболизме лекарственного средства принимает участие изофермент CYP2C9. Ибупрофен подвергается метаболизму в печени главным образом путем гидроксирования и карбоксилирования изобутиловой группы. Метаболиты фармакологически неактивны. Выведение имеет двухфазную кинетику элиминации. Период полувыведения ($T_{1/2}$) ибупрофена после однократного приема дозы 200 мг со-

ставляет 1,93 часа, дозы 400 мг – 1,78–2,31 часа, при многократном приеме – 2–2,5 часа. Считают, что у детей период полувыведения ибупрофена не отличается значительно от величины, установленной для взрослых [3]. До 90% дозы может быть обнаружено в моче в виде метаболитов и их конъюгатов. Менее 1% экскретируется в неизмененном виде с мочой и, в меньшей степени, с желчью. В течение 24 часов принятая доза ибупрофена выводится полностью [2].

Целью настоящего исследования является испытание биоэквивалентности лекарственного средства «Ибуфлекс 400» (таблетки, покрытые оболочкой, 400 мг, производства ООО «Рубикон», Республика Беларусь) в сравнении с лекарственным средством «Миг® 400» (таблетки, покрытые оболочкой, 400 мг, производства «Берлин-Хеми Аг / Менарини Групп», Германия).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводили на добровольцах в соответствии с требованиями Надлежащей клинической практики (GCP) [4].

В соответствии с протоколом исследования было отобрано 26 здоровых (24 – основной состав и 2 – дублиеры) добровольцев в возрасте от 20 до 44 лет (средний возраст составил 31,8 года). Критериями включе-

ния в исследования являлись: возраст от 18 до 45 лет; верифицированный диагноз: «здоров» по данным клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования; масса тела не должна превышать 130% от нормальных значений индекса массы тела [5]; для женщин – отрицательный тест на беременность и согласие придерживаться адекватных методов контрацепции; в случае использования гормональных контрацептивов их отмена должна быть осуществлена не менее чем за 2 месяца до планируемого начала испытаний; наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании. Добровольцы подчинялись требованиям протокола по режиму питания и приема лекарственных средств; добросовестно выполняли предписания врача-исследователя по режиму дозирования и соблюдали схему исследования. Всесторонний клинический и лабораторный скрининг проводили до начала исследования в целях подтверждения удовлетворительного состояния участников.

Исследование проводили по схеме открытого, рандомизированного, перекрестного, в 2 периода и 2 последовательности, в условиях однократного приема биоэквивалентного испытания. Добровольцы принимали однократно утром натощак за 2 ч 40 мин до завтрака по 1 таблетке (400 мг ибупрофена). В первой группе (13 чел.) добровольцы принимали в 1-м периоде «Ибуфлекс 400», вторая группа (13 чел.) – «Миг[®] 400». После шестидневной отмывочной фазы добровольцы первой группы получали «Миг[®] 400», а второй группы – «Ибуфлекс 400». Образцы крови отбирали за 50 минут до приема (0 часов) и через 20 мин; 40 мин; 1,0; 1,5; 2,0; 3,0; 5,0; 8,0 и 14 часов после приема испытуемого или референтного лекарственного средства. Пробы крови центрифугировали в течение 15 мин при 3000 об/мин, отбирали плазму, замораживали и хранили в сосуде Дьюара с жидким азотом до проведения анализа.

Анализ образцов на содержание действующего вещества выполняли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии со спектрофотометрическим детектированием в Лаборатории стандартизации и контроля качества лекарственных средств ВГМУ по методике [7].

В экстракционные пробирки помещали по 1,0 мл плазмы крови, 100 мкл 1 М

цитратного буферного раствора с pH=2,5, 100 мкл метанольного раствора внутреннего стандарта (напроксен 25 мкг/мл) и 3,0 мл смеси циклогексан-изопропанол (95:5 об/об). Содержимое пробирок перемешивали в течение 5 минут, затем центрифугировали в течение 10 минут. По 2,0 мл органической фазы переносили в полипропиленовые пробирки и упаривали в токе воздуха при температуре 25–30°C. Сухой остаток растворяли в 0,5 мл смеси 0,1 М фосфатный буферный раствор pH 7,0 – метанол (9:1 об/об) путем встряхивания на вортекс-шейкере в течение 10 минут. После центрифугирования при 7000 об/мин раствор из пробирок переносили в вials для хроматографа и хроматографировали в следующих условиях: хроматографическая колонка – Chiral AGP- α 1 (100×4 мм, 5 мкм), температура колонки 20°C. В качестве подвижной фазы использовали 0,1 М фосфатный буферный раствор pH 7,0 – метанол (95:5 об/об). Расход элюента составлял 0,9 мл/мин. Аналитическая длина волны – 214 нм [6].

Содержание *R*- и *S*-ибупрофена рассчитывали по градуировочному графику.

Фармакокинетический анализ проводили в соответствии с Государственной фармакопеей Республики Беларусь [8] пакетом нелинейного анализа (раздел «определяемая пользователем регрессия») программы «Statistica v. 10.0» (StatSoft Inc., лицензия ВГМУ). По полученным экспериментальным данным о концентрации ибупрофена и рассчитанным уравнениям регрессии определяли базовые параметры AUC_t ; AUC_{∞} ; f ; f' ; f'' ; C_{max}/AUC_t ; C_{max}/AUC_{∞} .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Усредненные фармакокинетические профили *R*- и *S*-ибупрофена после приема лекарственных средств «Ибуфлекс 400» и «Миг[®] 400» представлены на рисунках 1 и 2.

Полученные результаты определения *R*- и *S*-изомеров ибупрофена после приема лекарственных средств «Ибуфлекс 400» и «Миг[®] 400» натощак у всех добровольцев адекватно описываются однокамерной фармакокинетической моделью с абсорбцией $C(t) = B(e^{-k_{el}t} - e^{-k_{01}t})$. [9]. При этом рассчитанные квазиньютоновским и Hooke-Jeeves методами коэффициенты результирующих удовлетворяли условию $p < 0,05$.

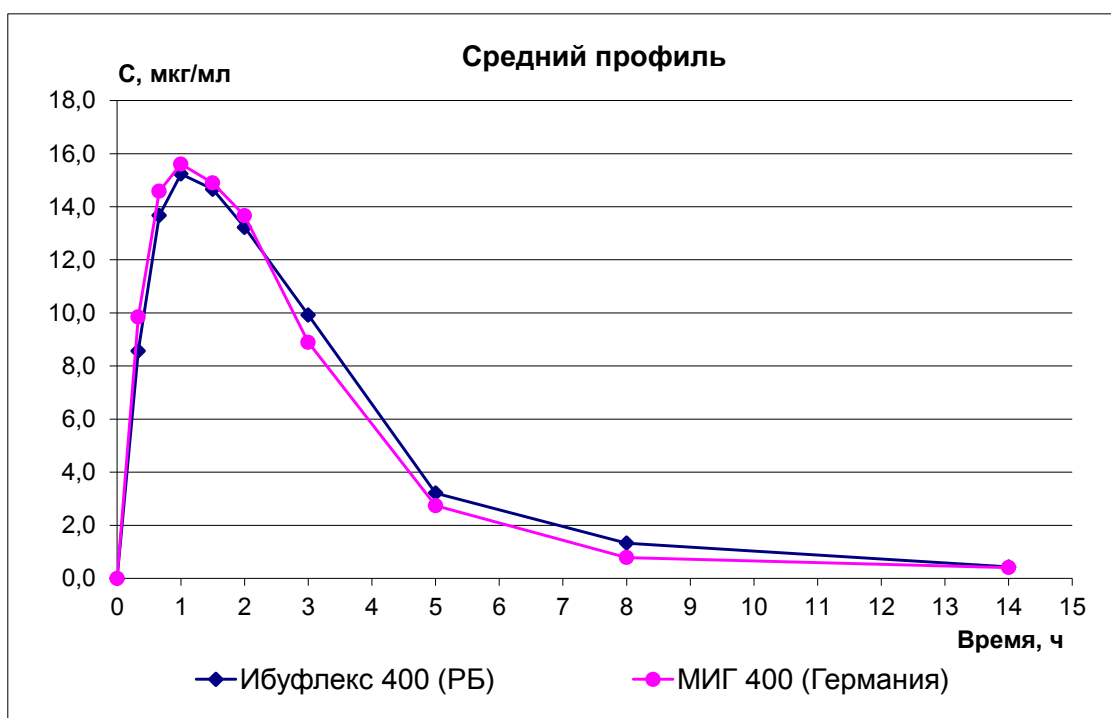


Рисунок 1 – Усредненные фармакокинетические профили R-ибупрофена после приема лекарственных средств «Ибуфлекс 400» или «Миг® 400»

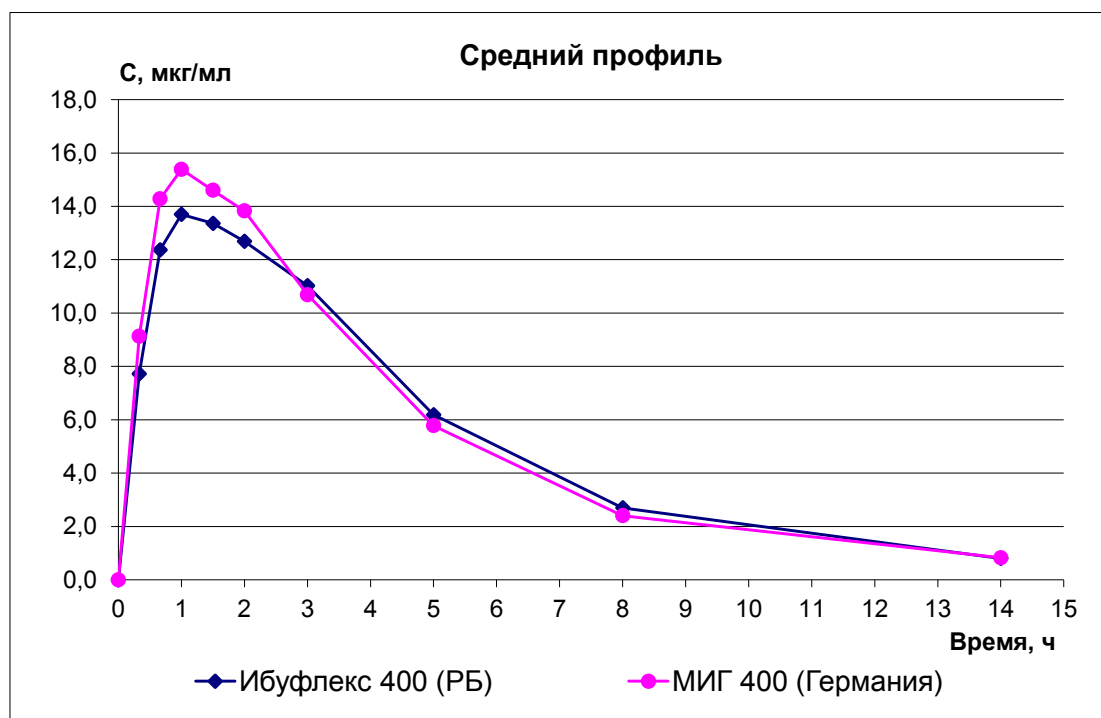


Рисунок 2 – Усредненные фармакокинетические профили S-ибупрофена после приема лекарственных средств «Ибуфлекс 400» или «Миг® 400»

Поскольку отношение AUC_{14}/AUC_{∞} для обоих исследованных лекарственных средств превышало 80%, в дальнейшем при расчетах базовых параметров биодоступности и скорости всасывания опирались на вычисление по среднеарифметическим концентрациям [8].

Фармакокинетический профиль *R*-ибупрофена по среднеарифметическим концентрациям из лекарственного сред-

ства «Ибуфлекс 400» описывается уравнением $C(t)=32,637(e^{-0,338t}-e^{-3,030t})$, из лекарственного средства «Миг® 400» – уравнением $C(t)=31,356(e^{-0,347t}-e^{-3,633t})$. Величины максимальной концентрации компонента лекарственного средства в плазме крови (C_{max}), времени ее достижения (t_{max}), площади под фармакокинетической кривой (AUC) для указанных лекарственных средств представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Фармакокинетические параметры *R*-ибупрофена (по средним концентрациям)

Параметр	Ибуфлекс 400 (Республика Беларусь)	Миг® 400 (Швейцария)
C_{max} , мкг/мл	19,6±5,0	20,1±4,4
t_{max} , час	1,30±0,82	1,14±0,66
AUC_{48} , мкг×час/мл	61,2±16,8	57,3±13,5
AUC_{∞} , мкг×час/мл	62,7±17,1	58,7±13,7

Фармакокинетический профиль *S*-ибупрофена по среднеарифметическим концентрациям из лекарственного средства «Ибуфлекс 400» описывается уравнением $C(t)=26,207(e^{-0,254t}-e^{-2,461t})$, из лекарственного средства «Миг® 400» – уравнением $C(t)=27,490(e^{-0,264t}-e^{-2,879t})$.

Величины максимальной концентрации компонента лекарственного средства в плазме крови (C_{max}), времени ее достижения (t_{max}), площади под фармакокинетической кривой (AUC) для указанных лекарственных средств представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Фармакокинетические параметры *S*-ибупрофена (по средним концентрациям)

Параметр	Ибуфлекс 400 (Республика Беларусь)	Миг® 400 (Швейцария)
C_{max} , мкг/мл	18,3±3,3	19,2±3,4
t_{max} , час	1,35±0,83	1,18±0,66
AUC_{48} , мкг×час/мл	75,2±16,4	75,7±17,5
AUC_{∞} , мкг×час/мл	78,5±17,8	79,0±19,1

90% доверительные интервалы для f , f' , f'' ($\alpha = 0,05$; мощность метода $1-\beta = 0,08$) биодоступности *R*- и *S*-изомеров ибупрофена из обоих лекарственных средств находятся в пределах 0,8–1,25, что при логарифмической трансформации данных соответствует интервалу от –0,223 до 0,223. Доверительные границы биодоступности соответствуют интервалу 89,1–103,4% и 90,1–100,2% для f'' ; 99,2–111,8% и 94,4–105,1% для f' ; 99,3–111,8% и 94,3–105,4% для f соответственно.

Величина *t*-критерия для C_{max}/AUC_{14} составляет –1,96 (*R*-ибупрофен) и –0,89 (*S*-ибупрофен), а для C_{max}/AUC_{∞} значения равны –1,90 (*R*-ибупрофен) и –0,84 (*S*-ибупрофен), что не превышает стандартного значения двухстороннего *t*-критерия для выборки такого объема

(2,01 и 2,01 соответственно), т.е. различия между параметрами C_{max}/AUC в обоих случаях не достоверны.

Результаты дисперсионного анализа (ANOVA, параметрический метод) рассчитанных фармакокинетических параметров не выявили статистически значимых различий по всем показателям фармакокинетики при группировке вариантов по типу принимаемого лекарственного средства, дизайну испытания (схеме последовательности приема ЛС), виду лекарственного средства в зависимости от последовательности периодов испытания при приеме ЛС натошак. Отсутствие различий сохранялось и при одновременной группировке вариантов по типу принимаемого ЛС, дизайну испытания (схеме последовательности приема ЛС), виду лекарственного средства

в зависимости от последовательности периодов испытания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Доказана биоэквивалентность таблеток «Ибуфлекс 400», производства ООО «Рубикон» (Республика Беларусь) и таблеток «Миг® 400», производства «Берлин-Хеми Аг / Менарини Групп» (Германия), так как отсутствуют статистически достоверные различия между величинами скорости абсорбции изученных лекарственных средств, максимальной концентрации активных компонентов лекарственных средств в плазме крови и площадями под фармакокинетической кривой при условии их однократного применения натощак.

SUMMARY

M. L. Pivovar, V. M. Yorshyk,
A. A. Chirkina, M. R. Konorev,
V. I. Fadeev, A. I. Zhebentyaev
BIOEQUIVALENCE'S STUDY
OF THE DRUG «IBUFLEX 400»
IN COMPARISON WITH
THE DRUG «MIG® 400»

Bioequivalence's study of the drug «Ibuprofen 400» (coated tablets, 400 mg, «Rubicon» Ltd., Republic of Belarus) in comparison with the drug «Mig® 400» (coated tablets, 400 mg, «Berlin-Chemie AG / Menarini», Germany) on volunteers in accordance with the requirements of Good Clinical Practice was conducted. The confidential intervals for the f and f' ibuprofene's bioavailability of both drugs are in the range of $-0,223$ – $0,223$ in the logarithmic transformation of the data. The extent of the t -criterion for C_{\max}/AUC_{14} is $-1,96$ (R -ibuprofene) and $-0,89$ (S -ibuprofene), and for C_{\max}/AUC_{∞} the values are equal to $-1,90$ (R -ibuprofene) и $-0,84$ (S -ibuprofene). Bioequivalence and equivalence of parameters of absorption rate of tablets «Ibuprofen 400» and «Mig® 400» were proved.

Keywords: ibuprofene, bioequivalence, HPLC, blood plasma.

ЛИТЕРАТУРА

1. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в Беларуси: Справочник / М.: ЮБМ Медика Рус. – 2013. – 816 с.
2. РЛС – Энциклопедия лекарств®. Издание 11-ое, перераб. и доп. / М.: ООО «РЛС-2004». – 2004. – 1503 с.
3. Pharmacokinetic properties of combination oxycodone plus racemic ibuprofen: two randomized, open-label, crossover studies in healthy adult volunteers / R. Kapil [et al.] // Clin. Ther. – 2004. – Vol. 26, № 12. – P. 2015–2025.
4. ТКП 184-2009 (02040) «Надлежащая клиническая практика».
5. Музыченко, В. Г. Применение массовых соотношений в клинической медицине / В. Г. Музыченко // Врачебное дело. – 1984. – № 1. – С. 21–23.
6. Разработка и валидация методики количественного определения стереоизомеров ибупрофена в плазме крови / М. Л. Пивовар [и др.] // Вестник фармации. – 2015. – № 4. – С. 64–71.
7. Guidance for Industry. Bioanalytical Methods of Validation. – 2001. – 21 p.
8. Государственная фармакопея Республики Беларусь. Т. 1. Общие методы контроля качества лекарственных средств / Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении; под общ. ред. Г. В. Годовальникова. – Мн.: Минский государственный ПТК полиграфии, 2006 г. – 656 с.
9. Lain, R. K. Principles and applications of physiologically based pharmacokinetic modelling / R. K. Lain, L. E. Gerlowski // J. Pharm. Sci. – 2006. – Vol. 72, № 10. – P. 1103–1127.

Адрес для корреспонденции:

210023, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
УО «Витебский государственный
ордена Дружбы народов
медицинский университет»,
кафедра токсикологической
и аналитической химии,
тел. раб. 8(0212) 37-00-06,
Пивовар М.Л.

Поступила 21.12.2015 г.